

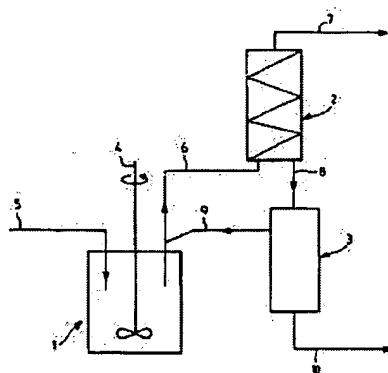


**Prepn. of cyclic ester(s) of alpha hydroxy carboxylic acids - by catalytic cracking of oligomers and co:oligomers of the acids****Publication number:** FR2692263 (A1)**Publication date:** 1993-12-17**Inventor(s):** JEAN-MICHEL GROSSELIN; ROBERT SADLO**Applicant(s):** FLAMEL TECH SA [FR]**Classification:****- International:** C07D319/12; C07D319/00; (IPC1-7): C08G63/08; C07D319/12**- European:** C07D319/12**Application number:** FR19920007450 19920615**Priority number(s):** FR19920007450 19920615**Also published as:** FR2692263 (B1)**Cited documents:** US4835293 (A)**Abstract of FR 2692263 (A1)**

Cyclic esters of alpha hydroxy carboxylic acids (I) R1 and R2 = H, or one of them is 1-6C alkyl, are prepared by the catalytic cracking of an oligomer or co-oligomer of an alpha hydroxy carboxylic acid, ester, or salt, such that a) the cracking is effected in the presence of a solvent that removes, in the vapour phase, the cyclic esters (I) formed, b) the vapour phase is condensed after the cracking, c) the recovered condensate is separated to remove (I) from the solvent, this solvent optionally being recycled. USE - (I) are intermediates for the preparation of biocompatible and biodegradable materials (prostheses, sutures) and for controlled release biological systems.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 692 263

(21) N° d'enregistrement national :

92 07450

(51) Int Cl<sup>5</sup> : C 07 D 319/12/C 08 G 63/08

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 15.06.92.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 17.12.93 Bulletin 93/50.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

(71) Demandeur(s) : Société Anonyme: FLAMEL  
TECHNOLOGIES — FR.

(72) Inventeur(s) : Grosselin Jean-Michel et Sadlo Robert.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie.

(54) Procédé de préparation d'esters cycliques d'acides-  $\alpha$ -hydroxycarboxyliques.

(57) - La présente invention concerne un procédé consistant:

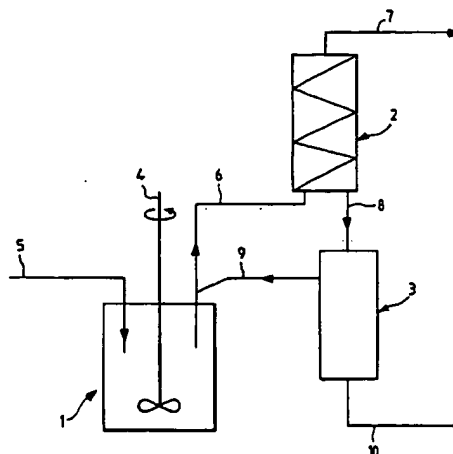
. à soumettre un oligomère d'acides  $\alpha$ -hydroxycarboxyliques et/ou de leurs esters et/ou de leurs sels à un craquage catalytique en présence d'un système solvant apte à entraîner, en phase vapeur, les esters cycliques formés,

. à procéder à une condensation de la phase vapeur émise lors du craquage,

. à recueillir le condensat ainsi obtenu et à soumettre celui-ci à une séparation permettant de récupérer, d'une part, les esters cycliques visés et, d'autre part, le système solvant,

. et, éventuellement, à recycler le système solvant dans l'étape de craquage catalytique.

- Application synthèse de polymères du type poly-  $\alpha$ -hydroxycarboxyliques.



FR 2 692 263 - A1



**PROCEDE DE PREPARATION D'ESTERS CYCLIQUES D'ACIDES  $\alpha$   
HYDROXYCARBOXYLIQUES**

La présente invention concerne un procédé de préparation d'esters cycliques d'acides  $\alpha$  hydroxycarboxyliques, et notamment de dimères cycliques, tels que le glycolide et le lactide, à partir notamment d'oligomères d' $\alpha$ -hydroxy-acides correspondants et/ou de leurs esters.

Le domaine général de l'invention est celui de la synthèse de polymères du type poly- $\alpha$ -hydroxycarboxyliques, par exemple polylactiques ou polyglycoliques, de haut poids moléculaire.

Ces polymères sont connus pour être des matériaux biocompatibles et biodégradables de choix pour la réalisation d'articles médicaux, tels que des prothèses ou des fils de suture, ou de systèmes biologiques de libération contrôlée.

L'obtention de ces matières premières polymériques n'est pas sans poser de problèmes technologiques, dans la mesure où il importe d'atteindre de hauts poids moléculaires et de très grandes puretés, pour satisfaire aux caractéristiques physico-chimiques, mécaniques et d'atotoxicité attendues dans les applications susvisées.

La synthèse directe de polymères poly- $\alpha$ -hydroxycarboxyliques par polycondensation des acides ou des esters d'acides correspondants n'est pas satisfaisante, car les polymères obtenus possèdent de faibles poids moléculaires.

L'un des moyens connus pour optimiser la polymérisation est d'utiliser comme substance de départ des esters cycliques, en particulier des dimères cycliques d'acide- $\alpha$ -hydroxycarboxyliques.

L'obstacle à surmonter est alors la préparation de ces esters anhydrides cycliques de départ, compte tenu de la thermodynamique particulièrement défavorable de la réaction de cyclisation des acides- $\alpha$ -hydroxycarboxyliques en esters-anhydrides cycliques.

Pour remédier à cela, se sont alors développés des procédés d'obtention d'esters cycliques consistant, dans

un premier temps, à soumettre soit des acides- $\alpha$ -hydroxycarboxyliques libres et/ou leurs esters et/ou leurs sels, soit des copolymères desdits acides- $\alpha$ -hydroxycarboxyliques et/ou de leurs esters avec un noyau polyéther thermiquement stable et porteur de radicaux

05 récepteurs desdits acides et/ou desdits esters à chacune de ses extrémités, à une polycondensation conduisant à des oligomères, et dans un deuxième temps, à transformer ces produits intermédiaires en esters cycliques, par distillation et sous vide, comme cela est divulgué dans le brevet français n° 1 485 302, le brevet

10 US-4 990 222 et le brevet US-4 727 163.

Les difficultés inhérentes à la mise en oeuvre du vide dans de tels procédés sont nombreuses. En particulier, cela nécessite un équipement sophistiqué et délicat à utiliser dans une enceinte réactionnelle qui doit être portée à de fortes

15 températures, de l'ordre de 200, 250 °C, d'où d'importantes contraintes sur le plan de la sécurité. En outre, cela représente une charge financière lourde, notamment au regard de l'investissement initial et de la consommation en énergie.

Enfin, les performances de ces procédés sur le plan de la

20 pureté des esters cycliques obtenus et du rendement de production ne sont pas satisfaisantes.

On connaît par les brevets américains US-4 835 293 et US-5 023 349 des procédés d'obtention d'esters cycliques, notamment de dimères, d'acides- $\alpha$ -hydroxycarboxyliques, dans lesquels les

25 oligomères préparés à partir d'acides libres sont soumis à un craquage catalytique, à une température convenable et à une pression supérieure ou égale à la pression atmosphérique.

Au cours de ce craquage, le milieu réactionnel est continuellement alimenté par un corps gazeux inerte, tel que

30 l'azote, porté à une température au moins égale à la température réactionnelle et permettant d'entraîner les vapeurs d'esters cycliques formés. Ces derniers sont ensuite récupérés par précipitation dans un solvant, tel que l'acétone, tandis que le flux vecteur (l'azote) est évacué dans l'atmosphère.

35 Bien que ces procédés apportent quelques

progrès par rapport à ceux faisant intervenir la distillation sous vide, ils ne sont pas dépourvus d'inconvénients. Certains d'entre eux peuvent même être considérés comme pratiquement rédhibitoires, notamment vis-à-vis du prix de revient.

05           En premier lieu, il est clair que d'importantes quantités d'azote sont consommées. De plus, le pré-chauffage de ce flux vecteur à haute température, puisque correspondant à la température réactionnelle (200, 300°C), génère une dépense énergétique très conséquente, et n'est pas commode à mettre en  
10   oeuvre.

          En second lieu, on doit mettre l'accent sur le fait que ces procédés sont souvent le siège de difficultés de fonctionnement, telles que l'obturation des circuits d'entraînement de l'azote préchauffé, qui sont extrêmement gênantes.

15           En troisième lieu, il s'avère également que les rendements de récupération des esters cycliques ne sont pas très importants : de l'ordre de 70 %. On soulignera, enfin, les imperfections de ces procédés sur le plan de la pureté des esters cycliques obtenus.

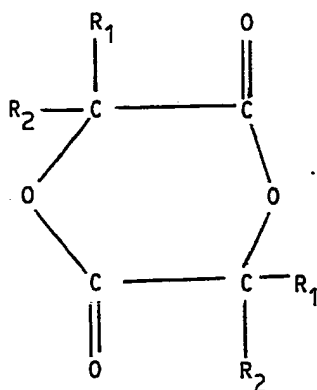
20           Dans cet état de fait, l'un des objets de la présente invention est de fournir un procédé de synthèse d'esters cycliques, en particulier de dimères cycliques, d'acides- $\alpha$ -hydroxycarboxyliques, tels que le lactide et le glycolide, par chauffage ou craquage d'oligomères desdits  $\alpha$ -hydroxyacides ou de  
25   leurs esters, qui soit aisé à mettre en oeuvre et qui soit particulièrement rentable sur le plan économique, sans nuire aux performances de production des esters cycliques, ainsi qu'à leur pureté.

          Un autre objet de l'invention est que ce procédé  
30   n'engendre pas de problèmes de sécurité lourds à assumer industriellement et qu'il puisse être conduit à la pression atmosphérique.

          Un autre objet de l'invention est de fournir un procédé de synthèse apte à pouvoir être mis en oeuvre de façon discontinue  
35   ou continue.

Ainsi, c'est après de nombreux essais et études que la Demanderesse a découvert, de façon tout à fait surprenante et inattendue, qu'il convenait d'effectuer le craquage catalytique des oligomères d'acides- $\alpha$ -hydroxycarboxyliques en présence d'un système solvant apte à entraîner, en phase vapeur, les esters cycliques formés lors du craquage catalytique, de condenser la phase gazeuse recueillie, et de procéder à une séparation sur le condensat, de manière à récupérer les esters cycliques, d'une part, et le système solvant, d'autre part.

Aussi, la présente invention concerne un procédé de préparation d'esters cycliques de formule :



dans laquelle :

-  $R_2 = H$  et  $R_1 = H$  ou un groupe alkylé ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou

-  $R_1 = H$  et  $R_2 = H$  ou un groupe alkylé ayant de 1 à 6 atomes de carbone;

consistant à soumettre, à température et pression données, un oligomère ou un cooligomère d'acides  $\alpha$ -hydroxycarboxyliques et/ou de leurs esters, à un craquage catalytique,

caractérisé en ce que :

- on effectue le craquage catalytique en présence d'un système solvant apte à entraîner, en phase vapeur, les esters cycliques formés,

- on procède à une condensation de la phase vapeur émise lors du

craquage,

- on recueille, le condensat et on soumet celui-ci à une séparation permettant de récupérer, d'une part, les esters cycliques visés et, d'autre part, le système solvant,
- 05 - et, éventuellement, on recycle le système solvant dans l'étape de craquage catalytique.

Par ces dispositions originales, le procédé conforme à l'invention permet d'obtenir des esters cycliques d'acides  $\alpha$ -hydroxycarboxyliques de haute pureté, avec une forte productivité et une rentabilité économique remarquables.

10

Il est à noter que ce procédé peut être mis en oeuvre sans risques technologiques notables et qu'il ne requiert pas de consommation importante en produits auxiliaires, autres que l'oligomère de départ, pas plus que d'excessives quantités d'énergie susceptibles de grever fortement le prix de revient du procédé.

15

En effet, comme le prévoit la caractéristique facultative et avantageuse sus-indiquée, il est possible de récupérer, en fin de procédé, les quantités du système solvant utilisé et de les recycler en tête de procédé.

20 Il faut souligner, également, que la récupération des esters cycliques s'opère très aisément après séparation du condensat.

On observe, également, qu'on ne rencontre plus les anomalies de fonctionnement, telles que le bouchage, typiques de certains procédés antérieurs.

25

Enfin, le procédé suivant l'invention offre l'avantage de pouvoir être mis en oeuvre de façon continue ou discontinue.

Conformément à l'invention, le système solvant, en particulier au regard de sa température d'ébullition, et la température de craquage catalytique à une pression donnée, sont choisis de telle sorte que le système solvant passe à l'état gazeux et entraîne les esters cycliques formés en phase vapeur.

30

Avantageusement, la pression réactionnelle est égale ou supérieure à la pression atmosphérique, de préférence égale.

35 Dans ce dernier cas, on choisit un système solvant dont

La température d'ébullition est comprise entre 160 et 300°C, de préférence entre 190 et 260°C, et plus préférentiellement encore de l'ordre de 210°C.

05 Le système solvant est l'un des éléments fondamentaux du  
procédé selon l'invention. Comme il a été vu ci-dessus, il doit  
être sélectionné en tenant compte des différentes conditions  
réactionnelles que sont la température et la pression du craquage  
catalytique, et pour sa capacité à entraîner les esters cycliques  
en phase vapeur et à se séparer des esters cycliques après  
10 condensation.

Ceci considéré, il a été trouvé qu'il est  
particulièrement avantageux de recourir à un système solvant  
constitué par au moins un composé choisi parmi les alcanes et/ou  
les étheroxydes, et/ou les composés aromatiques (polycycliques ou  
15 non), et/ou les glymes désignant les éthers diméthyliques  
d'oligoéthylène glycol.

Concernant les alcanes, il peut s'agir de molécules  
ramifiées ou non, comportant, de préférence, de 10 à 300 atomes de  
carbone. On peut citer le dodécane à titre de composé convenant  
20 particulièrement bien.

Par éther-oxyde, on désigne toute molécule étherifiée  
contenant des chaînes aliphatiques et/ou aromatiques. Le  
dipentyléther ou le di-hexyléther peuvent être cités comme exemples.

Les oligomères ou les cooligomères, utiles comme produits  
25 de départ dans le procédé suivant l'invention, peuvent être du  
type de ceux décrits dans les brevets antérieurs US-4 727 163,  
US-4 835 293 et US-5 023 349. Il s'agit de prépolymères préparés à  
partir d'acides  $\alpha$ -hydroxycarboxyliques et/ou de leurs esters,  
et/ou de leurs sels ou bien encore de cooligomères, c'est-à-dire  
30 de copolymères d'acides  $\alpha$ -hydroxycarboxyliques et/ou de leurs  
esters et/ou de leurs sels avec des noyaux polymériques, tels que  
des polyéthers thermiquement stables et porteurs à chacune de  
leurs extrémités de radicaux susceptibles de réagir avec les  
sudsits acides et/ou esters et/ou sels.

35 Les acides  $\alpha$ -hydroxycarboxyliques concernés sont de la



forme  $\text{OHC}R_1R_2 - \text{COOH}$  ;  $R_1, R_2$  pouvant être indépendamment l'hydrogène ou des groupes carbonés aliphatiques de 1 à 6 atomes de carbone.

05 Dans la mesure où le procédé conforme à l'invention trouve une application particulièrement intéressante dans l'obtention d'esters cycliques, du type dimères cycliques, tels le lactide ou le glycolide, les acides  $\alpha$ -hydroxycarboxyliques de base sont, de préférence, l'acide glycolique et l'acide lactique.

10 Les esters des acides  $\alpha$ -hydroxycarboxyliques susceptibles d'être utilisés ont la formule générale suivante :  $R_1 R_2 \text{C(OH)} - \text{COOR}_3$ , dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont définis de la même façon que ci-dessus pour les  $\alpha$ -hydroxyacides et  $R_3$  est un groupe hydrocarboné aliphatique ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

15 Dans le cadre de l'application préférée de l'invention à la préparation de lactides et de glycolides, les esters choisis sont, par exemple, les méthyl et éthyl glycolates ou les méthyl et éthyl lactates. Quand l'acide de base est l'acide glycolique ou quand l'ester de base est le méthyl ou l'éthyl glycolate, l'ester cyclique final est le glycolide.

20 Quand l'acide de base est l'acide lactique ou quand l'ester de base est le méthyl ou l'éthyl lactate, l'ester cyclique final est le lactide.

25 Conformément à une autre caractéristique préférée du procédé suivant l'invention, il est prévu de placer l'enceinte réactionnelle sous atmosphère inerte, par exemple par une purge à l'aide d'un gaz inerte, tel que l'azote, préalablement à la mise en oeuvre du procédé.

30 Le craquage catalytique conforme à l'invention est effectué en mettant en présence l'oligomère ou le cooligomère d' $\alpha$ -hydroxyacide et/ou de son ester et/ou de son sel, de préférence sous forme de poudre, avec une quantité catalytiquement efficace de catalyseur.

35 Les catalyseurs sont ceux connus dans l'état de la technique pour la catalyse de la thermolyse d'oligomères en esters cycliques (Cf. par exemple brevets US indiqués ci-dessus). Ce sont

généralement des métaux ou des composés métalliques des groupes IIA (Ca), IIB (Zn), IV (Sn), VA (Sb) de la classification périodique. Les métaux préférés sont l'antimoine, le zinc et le calcium sous forme d'oxydes, d'halogénures ou de carboxylates.

05 Les rapports pondéraux oligomères/catalyseurs sont aisément déterminables par l'homme du métier en s'inspirant, notamment, des brevets US cités dessus.

10 Le système solvant, sous forme liquide, est mélangé au (co)oligomère et au catalyseur dans un rapport quantitatif compris entre 0,1 à 1000 ml/g de (co)oligomères, de préférence de 1 à 100 ml/g de (co)oligomères, et plus préférentiellement encore égale à environ 2 ml/g de (co)oligomères environ.

15 Le mélange réactionnel est ensuite porté à une température comprise entre 160 et 300°C, de préférence entre 180 et 260°C et, plus préférentiellement encore, entre 190 et 220°C.

Avantageusement, le craquage catalytique s'opère sous agitation.

20 En ce qui concerne la condensation, elle est réalisée de façon appropriée et connue en elle-même, à l'aide d'un condenseur maintenu à une température choisie en fonction de la température de fusion de l'ester cyclique formé à la pression réactionnelle, de façon à ce que le condensat se présente sous la forme liquide, pour éviter notamment les problèmes de bouchage.

25 En pratique, elle est de préférence supérieure de quelques degrés à la température de fusion de l'ester cyclique considéré. Cette dernière varie en fonction de la nature diastéréoisomérique de l'acide de base. En tout état de cause, il s'agit d'un paramètre aisément déterminable par l'homme de l'art.

30 La séparation entre l'ester cyclique et le système solvant présents dans le condensat peut être effectuée par tout moyen connu en soi et approprié.

Suivant un premier mode préféré mais non limitatif de mise en oeuvre du procédé suivant l'invention, le condensat est un milieu liquide biphasique comprenant une première phase liquide,

35

essentiellement constituée par le système solvant et non miscible à la deuxième phase liquide, essentiellement constituée par les esters cycliques, par exemples fondus.

05 On peut alors aisément procéder à la séparation des deux phases, par exemple par décantation.

Conformément à un deuxième mode de mise en oeuvre du procédé suivant l'invention, le condensat liquide est un mélange homogène (solution) de l'ester cyclique et du système solvant. On conduit alors une précipitation de l'ester cyclique, par exemple, 10 par abaissement de la température, jusqu'à l'obtention d'une température à laquelle l'ester cyclique n'est plus miscible au solvant (température de solidification).

L'appareillage utile pour la mise en oeuvre du procédé conforme à l'invention peut être choisi parmi les dispositifs 15 connus dans le domaine technique et, notamment, ceux comportant un réacteur, des moyens de condensation et des moyens de séparation, ces deux derniers moyens étant équipés d'un système de régulation et de maintien d'une température donnée, telle que, par exemple, une double enveloppe dans laquelle circule un fluide calo ou frigo 20 porteur.

Le réacteur est de préférence pourvu de moyens d'agitation.

La figure unique annexée représente, de façon schématique, un exemple de dispositif approprié, utile notamment 25 pour la mise en oeuvre du mode préféré du procédé suivant l'invention et fonctionnant de manière discontinue.

Il est à noter que l'homme de l'art peut aisément modifier ce dispositif prévu pour un fonctionnement discontinu pour le transformer en un dispositif prévu pour fonctionner en continu.

30 Ce dispositif comprend successivement, de la tête vers la queue, un réacteur 1, un condenseur 2 et un organe de séparation 3.

Le réacteur 1 est un conteneur fermé, équipé de moyens d'agitation 4 et associé à des moyens de chauffage non représentés sur le dessin. Ce réacteur 1 présente une conduite d'amenée 5 d'un 35 gaz inerte, tel que l'azote, prévu pour effectuer une purge

préalable de l'ensemble de l'enceinte réactionnelle et pour placer celle-ci sous atmosphère inerte. Une conduite 6 relie le réacteur 1 au condenseur 2. Elle est destinée à recueillir les vapeurs de solvant et d'esters cycliques s'échappant du réacteur 1 au cours du craquage.

Le condenseur 2 est du type à colonne et comporte une canalisation 7 d'évacuation du gaz inerte. La sortie du condenseur 2 est raccordée à l'organe de séparation 3 par un conduit 8 présentant une dérivation 9 reliée au réacteur 1 via la conduite 6. Cette dérivation 9 est prévue pour assurer le recyclage d'au moins une partie du solvant dans le réacteur 1 de craquage catalytique s'effectuant.

L'organe de séparation 3 est constitué par une colonne de décantation dont la partie inférieure est équipée d'un conduit 10 prévu pour recueillir la phase inférieure de décantation.

De façon indépendante ou non, le condenseur 2, l'organe de séparation 3 et, éventuellement, la conduite 6, le conduit 8 et la dérivation 9 sont pourvus de moyens de régulation et de maintien d'une température donnée, qui sont, par exemple, formés par une double enveloppe, dans laquelle peut circuler un fluide calo ou frigo porteur.

En pratique, on procède, tout d'abord, à la mise sous atmosphère inerte du dispositif par introduction d'azote à l'aide du conduit 5.

L'oligomère d'acides- $\alpha$ -hydroxycarboxyliques sous forme de poudre, le catalyseur de craquage et le système solvant sont introduits dans le réacteur 1 placé sous agitation à l'aide des moyens 4.

Le mélange réactionnel ainsi constitué est porté à la température de craquage. Les esters cycliques formés par dépolymérisation d'oligomères sont aussitôt entraînés en phase vapeur par le système solvant, lui aussi sous forme de gaz, par le conduit 6 dans le condenseur 2. Ce dernier est thermostaté à une température supérieure ou égale à la température de fusion de l'ester cyclique considéré. Cela provoque le passage sous forme

liquide du solvant et de l'ester cyclique. Le mélange biphasique liquide-liquide est amené ensuite par le conduit 8 dans le décanteur 3 où se produit une séparation entre le système solvant liquide et l'ester cyclique en fusion.

05 Le système solvant liquide constituant la phase supérieure est acheminé vers le réacteur 1, en vue de son recyclage dans le craquage catalytique. L'ester cyclique en fusion constituant le culot est récupéré par le conduit 10 et peut être soumis, ensuite, à des opérations de purification.

10 Les esters cycliques sont obtenus sous forme pure et suivant un fort rendement de production qui est généralement supérieur à 80 % poids-poids, voire 90 % poids-poids. Il constitue une matière première particulièrement adaptée à l'obtention de polymères d'acides- $\alpha$ -hydroxycarboxyliques de haut poids  
15 moléculaire.

Il est important d'insister une nouvelle fois sur la rentabilité économique du procédé suivant l'invention et sur la facilité de mise en œuvre.

Les exemples qui suivent permettront une meilleure  
20 compréhension du procédé selon l'invention. Ils doivent être considérés à titre illustratif et non limitatif.

#### EXEMPLE 1 :

Dans un réacteur tricol de 250 ml, muni d'une agitation centrale, on introduit sous atmosphère d'azote 20 g d'un oligomère  
25 d'acide lactique L de viscosité intrinsèque 0,08 dl/g ( $\text{CHCl}_3$  à  $25^\circ\text{C}$ ), 0,4 g d'oxyde de zinc et 100 ml de dodécane. Le mélange réactionnel est porté au reflux du dodécane et la distillation du lactide L commence immédiatement. Le produit véhiculé par le solvant se condense et décante rapidement dans la partie  
30 inférieure. Le condenseur et le décanteur sont maintenus à une température juste supérieure à la température de fusion du lactide L, de façon à maintenir celui-ci liquide. Dans le cas présent, la température du fluide caloporteur est de  $100^\circ\text{C}$ .

La distillation du lactide s'arrête après 1 h 45 mn de  
35 temps de réaction et l'on récupère 17 g de lactide L brut, soit un

rendement pondéral de 85 %.

Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle (rendement 80 %), le lactide L est exempt d'impuretés acides ( $<10^{-6} \text{eqH}^+/\text{g}$ ) et convient pour l'obtention de molécules de haut poids moléculaire par polymérisation par ouverture de cycle.

05

EXEMPLE 2 :

Dans un tricol de 250 ml, on introduit successivement sous atmosphère d'azote 100 g d'acide lactique L et 0,4 g de bis(éthyl-2 hexanoate) d'étain. La déshydratation est réalisée en chauffant progressivement le mélange réactionnel de 140° à 190°C en 4 H. L'oligomère lactique L présente une viscosité intrinsèque de 0,12 dl/g chloroforme ( $\text{CHCl}_3$  à 25°C).

10

Dans un tricol de 250 ml, on introduit sous atmosphère d'azote 50 g de l'oligomère lactique L, 1 g de  $\text{ZnO}$  et 150 ml de dodécane et l'on procède de la même manière décrite dans l'exemple 1. Après 5 H de réaction, on récupère 45 g de lactide brut, soit un rendement de 90 %. Celui-ci est recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour donner un dimère cyclique particulièrement bien adapté pour l'obtention de poly-L-lactique de haute masse moléculaire.

15

20

25

30

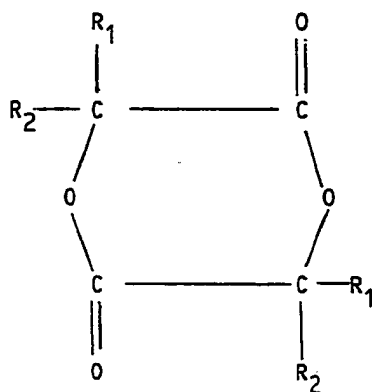
35

REVENDICATIONS :

1 - Procédé de préparation d'esters cycliques de formule :

05

10



15

dans laquelle :

-  $R_2 = H$  et  $R_1 = H$  ou un groupe alkylé ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou

-  $R_1 = H$  et  $R_2 = H$  ou un groupe alkylé ayant de 1 à 6 atomes de carbone;

20

consistant à soumettre, à température et pression données, un oligomère ou un cooligomère d'acides  $\alpha$ -hydroxycarboxyliques et/ou de leurs esters et/ou de leurs sels, à un craquage catalytique, caractérisé en ce que :

25

- on effectue le craquage catalytique en présence d'un système solvant apte à entraîner, en phase vapeur, les esters cycliques formés,

- on procède à une condensation de la phase vapeur émise lors du craquage,

30

- on recueille le condensat ainsi obtenu et on soumet celui-ci à une séparation permettant de récupérer, d'une part, les esters cycliques visés et, d'autre part, le système solvant,

- et, éventuellement, on recycle le système solvant dans l'étape de craquage catalytique.

35

2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en

ce que la pression réactionnelle est supérieure ou égale, de préférence égale, à la pression atmosphérique.

05 3 - Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la température d'ébullition du système solvant est comprise entre 160 et 300°C, de préférence entre 190 et 260°C, et plus préférentiellement encore est de l'ordre de 210°C.

10 4 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le système solvant est constitué par au moins un composé choisi parmi les alcanes et/ou les éther-oxydes, et/ou les composés aromatiques et/ou les glymes, de préférence parmi les alcanes ayant de 10 à 300 atomes de carbones.

5 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'ester cyclique est le glycolide ou le lactide.

15 6 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il est mis en oeuvre sous une atmosphère préalablement purgée à l'aide d'un gaz inerte, tel que l'azote.

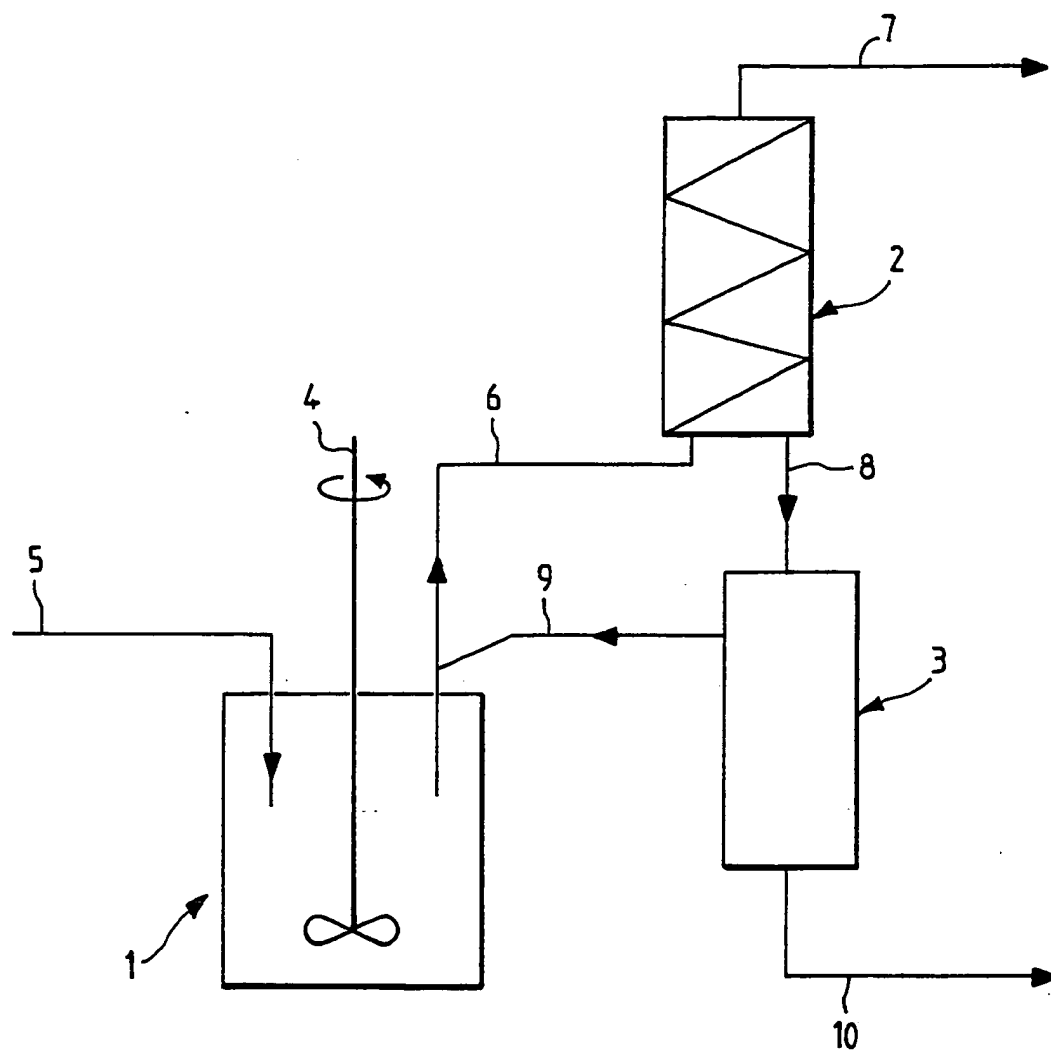
20 7 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le système solvant est mélangé au (co)oligomère et au catalyseur dans un rapport quantitatif compris entre 0,1 à 1000 ml/g de (co)oligomères, de préférence de 1 à 100 ml/g de (co)oligomères, et plus préférentiellement encore égale à environ 2 ml/g de (co)oligomères environ.

25 8 - Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 7, caractérisé en ce que la température de craquage est comprise entre 160 et 300°, de préférence entre 180 et 260°C, et plus préférentiellement encore entre 190 et 220°C.

30

35





REPUBLIQUE FRANÇAISE

2692263

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FR 9207450  
FA 474260

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,A	US-A-4 835 293 (DU PONT DE NEMOURS) * colonne 1 - colonne 2 *  -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07D
Date d'achèvement de la recherche 08 DECEMBRE 1992		Examinateur RUSSELL F. ENGLISH
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

XPO FORM 1500 01.82 (F0413)